

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FR2004/002892

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | WO 99/46403 A (BRACCO LAURENT ;TOCQUE BRUNO (FR); EXONHIT THERAPEUTICS S A (FR);) 16 September 1999 (1999-09-16) cited in the application the whole document    | 1-9,11, 12            |
| Y          | WO 02/074986 A (RESINK ANNELIES ;EXONHIT THERAPEUTICS S A (FR); FUENTES NATHALIE () 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application the whole document  | 1-9,11, 12            |
| A          | WO 97/27317 A (CHEE MARK ;LAI CHAOQIANG (US); LEE DANNY (US); AFFYMETRIX INC (US)) 31 July 1997 (1997-07-31) page 7, line 9 - line 24 page 90, line 5 - line 13 | 9,11                  |
|            | -/-   |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2005

Date of mailing of the international search report

24. 08. 2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luzzatto, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002892

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                       | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | WO 99/15635 A (ZENECA LTD)<br>1 April 1999 (1999-04-01)<br>claims; sequences 2,6<br>-----                                | 9,11                  |
| P,X        | DATABASE EMBL<br>EBI; 17 March 2004 (2004-03-17),<br>XP002288571<br>Database accession no. CK946384<br>abstract<br>----- | 9,11                  |

## Continuation of Box II.1

## Claim: 10

1) The application does not give any indication as to the polypeptide sequences coded by the nucleic acid sequence SEQ ID NO: 1. Furthermore, it does not give any indication either as to the ORF (open reading frame) and therefore it is not possible to define a polypeptide sequence on the basis of said nucleic acid sequences. Consequently, a search was not carried out for polypeptides coded by the sequence SEQ ID NO: 1. It was therefore not possible to carry out a search for claim 10.

## Continuation of Box II.2

## Claim: 10

The application does not give any indication as to the polypeptide sequences coded by the nucleic acid sequence SEQ ID NO: 1. Furthermore, it does not give any indication either as to the ORF (open reading frame) and therefore it is not possible to define a polypeptide sequence on the basis of said nucleic acid sequences. Consequently, a search was not carried out for polypeptides coded by the sequence SEQ ID NO: 1. It was therefore not possible to carry out a search for claim 10.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-12 (in part)

Method for detecting the presence or the risk of the development of encephalopathies in mammals, involving the detection of the presence, in a biological sample from a mammal, of a nucleic acid molecule containing the sequence SEQ ID NO: 1 or a fragment thereof having at least 5 consecutive bases, or of a complementary molecule; use of a specific nucleic probe of SEQ ID NO: 1 containing 5-400 nucleotides, or of a sequence containing the sequence SEQ ID NO: 1 or a fragment thereof having at least 5 consecutive nucleotides or of a nucleotide primer enabling the amplification of said sequence to a length of between 5 and 50 bases for the in vitro detection of an encephalopathy in a subject; supports containing a nucleic acid containing SEQ ID NO: 1 or a polypeptide coded by said sequence SEQ ID NO: 1; kits containing SEQ ID NO: 1 in a compartment or container.

2. Claims: 1-12 (in part)

Method for detecting the presence or the risk of the development of encephalopathies in mammals, involving the detection of the presence, in a biological sample from a mammal, of a nucleic acid molecule containing the sequence SEQ ID NO: 2 or a fragment thereof having at least 5 consecutive bases, of a complementary molecule, of a functional analogue of said sequence, or of a polypeptide coded by said sequence; use of a specific nucleic probe of SEQ ID NO: 2 containing 5-400 nucleotides, or of a sequence containing the sequence SEQ ID NO: 2 or a fragment thereof having at least 5 consecutive nucleotides or of a nucleotide primer enabling the amplification of said sequence to a length of between 5 and 50 bases for the in vitro detection of an encephalopathy in a subject; supports containing a nucleic acid containing SEQ ID NO: 2 or a polypeptide coded by said sequence SEQ ID NO: 1; kits containing SEQ ID NO: 2 in a compartment or container.

3. Claims: 1-12 (in part)

INVENTIONS 3-26

As above, for sequences 3-26 respectively.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002892

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9946403                                | A | 16-09-1999          | FR 2775984 A1              | 17-09-1999          |
|   |   |                     | AT 295426 T                | 15-05-2005          |
|   |   |                     | AU 760656 B2               | 22-05-2003          |
|   |   |                     | AU 2839999 A               | 27-09-1999          |
|   |   |                     | CA 2323231 A1              | 16-09-1999          |
|   |   |                     | DE 69925253 D1             | 16-06-2005          |
|   |   |                     | EP 1062364 A1              | 27-12-2000          |
|   |   |                     | WO 9946403 A1              | 16-09-1999          |
|   |   |                     | JP 2002505887 T            | 26-02-2002          |
|   |   |                     | US 6251590 B1              | 26-06-2001          |
|   |   |                     | US 2003165931 A1           | 04-09-2003          |
|   |   |                     | US 6881571 B1              | 19-04-2005          |
|   |   |                     | US 2004191828 A1           | 30-09-2004          |
|   |   |                     |                            |                     |
| WO 02074986                               | A | 26-09-2002          | CA 2440960 A1              | 26-09-2002          |
|   |   |                     | WO 02074986 A2             | 26-09-2002          |
|   |   |                     | EP 1385995 A2              | 04-02-2004          |
|   |   |                     | JP 2004535165 T            | 25-11-2004          |
|   |   |                     | US 2003032032 A1           | 13-02-2003          |
|   |   |                     |                            |                     |
| WO 9727317                                | A | 31-07-1997          | AU 2253397 A               | 20-08-1997          |
|   |   |                     | EP 0880598 A1              | 02-12-1998          |
|   |   |                     | JP 2002515738 T            | 28-05-2002          |
|   |   |                     | US 2005158772 A1           | 21-07-2005          |
|   |   |                     | WO 9727317 A1              | 31-07-1997          |
|   |   |                     | US 2003180757 A1           | 25-09-2003          |
|   |   |                     | US 2004101892 A1           | 27-05-2004          |
|   |   |                     | US 2005003496 A1           | 06-01-2005          |
|   |   |                     | US 2004210045 A1           | 21-10-2004          |
|   |   |                     | US 6858711 B2              | 22-02-2005          |
|   |   |                     | US 2003064364 A1           | 03-04-2003          |
|   |   |                     | US 6344316 B1              | 05-02-2002          |
|   |   |                     | US 2002165372 A1           | 07-11-2002          |
|   |   |                     |                            |                     |
| WO 9915635                                | A | 01-04-1999          | AU 9172698 A               | 12-04-1999          |
|   |   |                     | EP 1015566 A1              | 05-07-2000          |
|   |   |                     | WO 9915635 A1              | 01-04-1999          |
|   |   |                     | JP 2001517430 T            | 09-10-2001          |
|   |   |                     | US 6265560 B1              | 24-07-2001          |
|   |   |                     | US 2002132296 A1           | 19-09-2002          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demanda Internacional No

PCT/FR2004/002892

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12Q1/68

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| Y           | WO 99/46403 A (BRACCO LAURENT ; TOCQUE BRUNO (FR); EXONHIT THERAPEUTICS S A (FR);) 16 septembre 1999 (1999-09-16)<br>cité dans la demande<br>le document en entier            | 1-9, 11, 12                   |
| Y           | WO 02/074986 A (RESINK ANNELIES ; EXONHIT THERAPEUTICS S A (FR); FUENTES NATHALIE () 26 septembre 2002 (2002-09-26)<br>cité dans la demande<br>le document en entier          | 1-9, 11, 12                   |
| A           | WO 97/27317 A (CHEE MARK ; LAI CHAOQIANG (US); LEE DANNY (US); AFFYMETRIX INC (US)) 31 juillet 1997 (1997-07-31)<br>page 7, ligne 9 - ligne 24<br>page 90, ligne 5 - ligne 13 | 9, 11                         |

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 mai 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24.08.2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luzzatto, E

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002892

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                        | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A         | WO 99/15635 A (ZENECA LTD)<br>1 avril 1999 (1999-04-01)<br>revendications; séquences 2,6<br>-----                     | 9,11                          |
| P,X       | DATABASE EMBL<br>EBI; 17 mars 2004 (2004-03-17),<br>XP002288571<br>Database accession no. CK946384<br>abrégé<br>----- | 9,11                          |

**Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 10  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
  
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 10  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
  
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup>  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
  
4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup> 1-12 (partiellement)

Remarque quant à la réserve

- ☐  
  
☐

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.  
  
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

## Suite du cadre II.1

Revendications nos.: 10

1) La demande ne fournit aucune indication quant aux séquences polypeptidiques codées par la séquence d'acides nucléiques SEQ ID NO: 1. De plus, elle ne fournit non plus d'indication sur l' "ORF (open reading frame) et donc il n'est pas possible de définir une séquence polypeptidique en partant desdites séquences d'acides nucléiques. De ce fait, aucune recherche n'a été faite concernant des polypeptides codées par la séquence SEQ ID NO: 1. Aucune recherche n'a donc été possible pour la revendication 10.

-----

## Suite du cadre II.2

Revendications nos.: 10

La demande ne fournit aucune indication quant aux séquences polypeptidiques codées par la séquence d'acides nucléiques SEQ ID NO: 1. De plus, elle ne fournit non plus d'indication sur l' "ORF (open reading frame) et donc il n'est pas possible de définir une séquence polypeptidique en partant desdites séquences d'acides nucléiques. De ce fait, aucune recherche n'a été faite concernant des polypeptides codées par la séquence SEQ ID NO: 1. Aucune recherche n'a donc été possible pour la revendication 10.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

## 1. revendications: 1-12 (partiellement)

Méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une encéphalopathie chez un mammifère comprenant la détermination de la présence, dans un échantillon biologique de mammifère, d'une molécule d'acide nucléique comprenant la séquence SEQ ID NO: 1 ou un fragment de celle-ci ayant au moins 5 base consécutives, d'une molécule complémentaire; utilisation d'une sonde nucléique spécifique de la SEQ ID NO: 1 comprenant 5-400 nucléotides, ou d'une séquence comprenant la SEQ ID NO: 1 ou un fragment de celle-ci d'au moins 5 nucléotides consécutifs ou d'une amorce nucléotidique permettant l'amplification de ladite séquence d'une longueur comprise entre 5 et 50 bases pour la détection in vitro d'une encéphalopathie chez un sujet; supports comprenant un acide nucléique comprenant la SEQ ID NO: 1 ou un polypeptide codé par ladite séquence SEQ ID NO: 1; kits comprenant la SEQ ID NO: 1 dans un compartement ou conteneur.

---

## 2. revendications: 1-12 (partiellement)

Méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une encéphalopathie chez un mammifère comprenant la détermination de la présence, dans un échantillon biologique de mammifère, d'une molécule d'acide nucléique comprenant la séquence SEQ ID NO: 2 ou un fragment de celle-ci ayant au moins 5 base consécutives, d'une molécule complémentaire ou d'un analogue fonctionnel de ladite séquence, d'un polypeptide codé par ladite séquence; utilisation d'une sonde nucléique spécifique de la SEQ ID NO: 2 comprenant 5-400 nucléotides, ou d'une séquence comprenant la SEQ ID NO: 2 ou un fragment de celle-ci d'au moins 5 nucléotides consécutifs ou d'une amorce nucléotidique permettant l'amplification de ladite séquence d'une longueur comprise entre 5 et 50 bases pour la détection in vitro d'une encéphalopathie chez un sujet; supports comprenant un acide nucléique comprenant la SEQ ID NO: 2 ou un polypeptide codé par ladite séquence SEQ ID NO: 1; kits comprenant la SEQ ID NO: 2 dans un compartement ou conteneur.

---

## 3. revendications: 1-12 (partiellement)

INVENTIONS 3-26

Comme ci-dessus, pour les séquences 3-26 respectivement.

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002892

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9946403                                      | A | 16-09-1999             | FR 2775984 A1                           | 17-09-1999             |
|   |   |                        | AT 295426 T                             | 15-05-2005             |
|   |   |                        | AU 760656 B2                            | 22-05-2003             |
|   |   |                        | AU 2839999 A                            | 27-09-1999             |
|   |   |                        | CA 2323231 A1                           | 16-09-1999             |
|   |   |                        | DE 69925253 D1                          | 16-06-2005             |
|   |   |                        | EP 1062364 A1                           | 27-12-2000             |
|   |   |                        | WO 9946403 A1                           | 16-09-1999             |
|   |   |                        | JP 2002505887 T                         | 26-02-2002             |
|   |   |                        | US 6251590 B1                           | 26-06-2001             |
|   |   |                        | US 2003165931 A1                        | 04-09-2003             |
|   |   |                        | US 6881571 B1                           | 19-04-2005             |
|   |   |                        | US 2004191828 A1                        | 30-09-2004             |
| WO 02074986                                     | A | 26-09-2002             | CA 2440960 A1                           | 26-09-2002             |
|   |   |                        | WO 02074986 A2                          | 26-09-2002             |
|   |   |                        | EP 1385995 A2                           | 04-02-2004             |
|   |   |                        | JP 2004535165 T                         | 25-11-2004             |
|   |   |                        | US 2003032032 A1                        | 13-02-2003             |
| WO 9727317                                      | A | 31-07-1997             | AU 2253397 A                            | 20-08-1997             |
|   |   |                        | EP 0880598 A1                           | 02-12-1998             |
|   |   |                        | JP 2002515738 T                         | 28-05-2002             |
|   |   |                        | US 2005158772 A1                        | 21-07-2005             |
|   |   |                        | WO 9727317 A1                           | 31-07-1997             |
|   |   |                        | US 2003180757 A1                        | 25-09-2003             |
|   |   |                        | US 2004101892 A1                        | 27-05-2004             |
|   |   |                        | US 2005003496 A1                        | 06-01-2005             |
|   |   |                        | US 2004210045 A1                        | 21-10-2004             |
|   |   |                        | US 6858711 B2                           | 22-02-2005             |
|   |   |                        | US 2003064364 A1                        | 03-04-2003             |
|   |   |                        | US 6344316 B1                           | 05-02-2002             |
|   |   |                        | US 2002165372 A1                        | 07-11-2002             |
| WO 9915635                                      | A | 01-04-1999             | AU 9172698 A                            | 12-04-1999             |
|   |   |                        | EP 1015566 A1                           | 05-07-2000             |
|   |   |                        | WO 9915635 A1                           | 01-04-1999             |
|   |   |                        | JP 2001517430 T                         | 09-10-2001             |
|   |   |                        | US 6265560 B1                           | 24-07-2001             |
|   |   |                        | US 2002132296 A1                        | 19-09-2002             |